

University of Groningen

Imaging hormone receptors in metastatic breast cancer patients

Venema, Clasina Marieke

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Venema, C. M. (2018). *Imaging hormone receptors in metastatic breast cancer patients*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 11

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

Borstkanker is nog steeds de meest voorkomende oorzaak van kanker-gerelateerde sterfte onder vrouwen. Op basis van tumoreigenschappen, waaronder de aanwezigheid van de oestrogeen receptor (ER) en de humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2) door de tumorcellen, wordt een onderverdeling gemaakt in verschillende soorten borstkanker. Deze onderverdeling is belangrijk voor het maken van behandelkeuzes.

De ER is aanwezig op het merendeel van alle borstkankers. Deze soort borstkanker (het ER positieve subtype) kan groeien onder invloed van het vrouwelijke hormoon oestrogeen. De behandeling met anti-hormonale therapie bestaat daarom uit het verlagen van de oestrogeen productie (met bijvoorbeeld aromataseremmers) of het blokkeren van de oestrogeen receptor (met bijvoorbeeld tamoxifen). Door deze behandeling wordt de kans op uitzaaiingen verlaagd, waardoor de kans op genezing groter wordt na de operatie (de zogenaamde adjuvante behandeling). Als er toch uitzaaiingen zijn buiten het operatiegebied, wordt de groei van uitzaaiingen vertraagd, waardoor patiënten langer leven (de zogenaamde palliatieve behandeling). Zonder aanwezigheid van de ER reageert de kanker in principe niet op deze behandelingen.

Om vast te stellen of de ER op de kanker aanwezig is, wordt weefsel onderzoek verricht door de patholoog, met een zogenaamde immunohistochemische kleuring. Dit wordt als de gouden standaard beschouwd. Dit weefsel wordt verkregen middels een biopsie of operatie. Bij uitzaaiingen wordt geadviseerd opnieuw te biopsieren, omdat de eigenschappen van de oorspronkelijke borstkanker in de loop der tijd veranderd kunnen zijn. Een verschil van eigenschappen tussen de borstkanker en latere uitzaaiingen wordt bij ongeveer 20-30% van de patiënten vastgesteld. Een nieuw biopsie is echter niet altijd mogelijk, bijvoorbeeld omdat de uitzaaiing moeilijk te bereiken is. Bovendien kan er verschil bestaan tussen de uitzaaiingen onderling bij dezelfde patiënt. Een enkel biopsie is dus niet per definitie een afspiegeling van het gehele lichaam. Een alternatieve manier om de aanwezigheid van de ER te bekijken in het gehele lichaam is middels een positron emissie tomografie scan (PET scan), waarbij gebruik wordt gemaakt van een zoekstof ('tracer') die hecht aan de ER. Met deze tracer, 16α - $[^{18}\text{F}]$ fluoro- 17β -estradiol (FES), kan de aan- of afwezigheid van de ER op alle

uitzaaiingen in het lichaam in kaart worden gebracht. Inmiddels is er in Nederland al veel wetenschappelijk onderzoek verricht met deze PET scan.

Wat de hormoongevoeligheid van borstkanker betreft is niet alleen de ER erg belangrijk, maar lijkt ook de androgeen receptor (AR) een rol te hebben. De androgeen receptor is vaak aanwezig op borstkanker (tot 80% van alle tumoren), en biedt wellicht nieuwe behandelmogelijkheden. Vooral bij prostaatkanker is al veel ervaring met AR gerichte behandelingen. De AR kan afgebeeld worden met een andere zoekstof, 16β -[^{18}F]fluoro-dihydrotestosteron (FDHT). Bij borstkanker patiënten is het gebruik van de FDHT PET nog niet wetenschappelijk onderzocht.

Het doel van dit proefschrift is om de mogelijkheden van FES en FDHT PET scans bij borstkanker patiënten te evalueren in de kliniek.

In hoofdstuk 1 wordt een korte introductie en overzicht gegeven van de inhoud van dit proefschrift. In hoofdstuk 2 geven we een overzicht van de mogelijke indicaties van FES PET in de oncologie en geven we praktische aanbevelingen over het gebruik van deze techniek. Dit betreft onder andere de patiënten voorbereidingen, de procedures rondom de instellingen van de scans, het gedrag van de tracer in het lichaam en factoren die de scan beïnvloeden. Een scan wordt bijvoorbeeld beïnvloed door het gebruik van medicijnen. Medicijnen die de ER blokkeren, blokkeren ook het signaal van de scan, en moeten minimaal 6 weken gestopt worden, voordat de scan goed te beoordelen is. Daarnaast zijn afwijkingen in de lever niet te beoordelen, doordat de tracer in de lever wordt verwerkt en uitgescheiden. Hierdoor is er altijd sprake van een hoge aanwezigheid van de tracer in de lever en kunnen afwijkingen niet beoordeeld worden op de aanwezigheid van de ER.

Vanuit de eerdere ervaringen met FES PET scans in het UMCG, is gebleken dat de FES tracer soms ook opgenomen kan worden in de longen zonder dat er sprake is van uitzaaiingen. In hoofdstuk 3 onderzochten we of radiotherapie deze atypische opname in de longen mogelijk veroorzaakt. Hiertoe werden FES PET scans van 70 patiënten die radiotherapie hadden gehad voor hun FES PET scan, vergeleken met scans van 39 patiënten die geen radiotherapie hadden gehad. Bij 56% van de patiënten die bestraald waren op de borst, ribbenkast of op de wervels werd atypische opname gezien in de longen, versus 24% van de patiënten die niet bestraald waren. De atypische opname is

mogelijk gerelateerd aan fibrose en ontsteking, welke ontstaat na radiotherapie. Zowel fibrose als ontsteking brengen de ER type β tot expressie, waaraan de FES kan binden. Hiermee moet met het beoordelen van de FES PET scan rekening gehouden worden.

In hoofdstuk 4 beschrijven we de meerwaarde van FES PET bij patiënten met lobulair type borstkanker, waar standaard beeldvorming geen uitkomst gaf. Metastasen van lobulair borstkanker zijn notoir lastig om met standaard beeldvorming in beeld te brengen, omdat dit type borstkanker een meer diffuus groeipatroon heeft. Bij vier patiënten kon middels FES PET meer inzicht gegeven worden of er sprake was van uitzaaiingen, en waar deze zich bevonden. Dit had daarmee ook duidelijk gevolgen voor de behandeling van deze patiënten.

In hoofdstuk 5 beschrijven we het gebruik van de FES PET als potentiële voorspeller bij patiënten die behandeld werden met palbociclib en letrozol. Deze combinatie van medicijnen is recent geregistreerd in Nederland voor patiënten met ER positieve borstkanker met uitzaaiingen. Niet elke patiënt heeft echter baat bij de behandeling, die wel bijwerkingen geeft (zoals verminderde afweer en vermoeidheid). Bovendien is de behandeling kostbaar. Daarom is het erg belangrijk om zo goed mogelijk te kunnen voorspellen of patiënten baat zullen hebben bij deze behandeling. We onderzochten of met behulp van een FES PET voorafgaand aan de behandeling uitzaaiingen gevonden konden worden die niet reageerden op de combinatie behandeling. Deze uitzaaiingen zouden dan op de FES PET lage opname van de tracer hebben. Bij 14 patiënten werden totaal 279 uitzaaiingen gevonden. Hiervan hadden 50 uitzaaiingen een lage opname op de FES PET. Van deze 50 uitzaaiingen was 60% progressief binnen 8 weken behandeling. Van de afwijkingen die hoge opname op de FES PET toonde was slechts 12% progressief binnen 8 weken na behandeling. Dit onderzoek toonde dat met behulp van de FES PET uitzaaiingen aangetoond kunnen worden die geen baat hebben van de hormoonbehandeling. De FES PET zou in de toekomst gebruikt kunnen worden als een voorspeller of iemand baat heeft van de behandeling met letrozol en palbociclib. Hiervoor moeten nog wel grotere onderzoeken gedaan worden met meer patiënten om dit onderzoek te bevestigen.

In hoofdstuk 6 beschrijven we de rol van de AR bij borstkanker. Uit onderzoek in cellijnen en diermodellen en klinisch onderzoek blijkt dat de AR in de verschillende subtypes borstkanker verschillend werkt. Naast het review hebben we ook een computer analyse, een zogenaamde *in silico* analyse, verricht op gegevens van ruim 7000 borstkanker weefsels. Gegevens van deze weefsels en patiënten zijn anoniem opgeslagen in een openbare database, waardoor we gegevens over de overleving, behandeling en subtypes konden onderzoeken. Hierbij konden we ook de waarde van de AR verder uitdiepen binnen deze verschillende subtypes. Vooral bij HER2 positieve borstkanker werd een kortere overleving gevonden als de AR ook aanwezig was.

In hoofdstuk 7 beschrijven we de pilotstudie, waarin we voor het eerst kijken of de FDHT PET ook bij borstkankerpatiënten informatie kan geven over aanwezigheid van AR op uitzaaiingen. We vergeleken de PET resultaten met immunohistochemische kleuringen in een nieuw biopt van dezelfde uitzaaiing. We vonden een goede correlatie tussen AR gemeten middels immunohistochemie en de FDHT opname in dezelfde uitzaaiing. Dat was ook het geval voor de ER immunohistochemie en de FES opname per uitzaaiing.

In hoofdstuk 8 beschrijven we vervolgens of het effect van AR blokker bicalutamide, zichtbaar kan worden gemaakt met een FDHT PET tijdens de behandeling. Bicalutamide is een geregistreerde behandeling bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker, maar (nog) niet voor patiënten met borstkanker. We maakten een FDHT PET scan voor start van de behandeling om een uitgangssituatie te hebben, en vergeleken die met een scan tijdens de behandeling. Bij 8 patiënten konden we inderdaad afname van het FDHT signaal zien op de PET scan in AR positieve uitzaaiingen tijdens behandeling met bicalutamide. De mate van afname van het FDHT signaal verschilde tussen de verschillende patiënten. Een relatie aantonen tussen de afname van het signaal op de FDHT PET scan en de mate van respons van de behandeling was nog niet mogelijk in deze studie met een klein aantal patiënten. Hiervoor zijn grotere studies nodig. Niet alleen FES en FDHT PET scans zijn gebruikt bij patiënten met borstkanker, maar ook veel andere soorten PET scans. Hoofdstuk 9 beschrijft het proces van de ontwikkeling van een tracer tot het gebruik hiervan in de kliniek. Nadat we definiëren wat er mist tussen de ontwikkeling van interessante tracers en de implementatie in de kliniek, beschrijven we hiervoor mogelijke oplossingen.

